

HERAUSGEBER



Kompetenzzentrum
Palliativpharmazie mit
Zentralstelle Off-Label-Use,
Klinik und Poliklinik
für Palliativmedizin,
LMU Klinikum München



In Kooperation mit der DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PALLIATIVMEDIZIN

GEFÖRDERT VON

jackstädt stiftung



MIT UNTERSTÜTZUNG VON

ABDA 


AKTIONSBÜNDNIS
PATIENTENSICHERHEIT



Gestaltung

MEIRA | www.meira.de

Bildnachweis

Titel: iStock.com/spooh
S. 16/17: BrAt82/Shutterstock.com

ISBN-Nr.

978-3-9821438-0-4

Stand

Februar 2020



ZUM UMGANG MIT OFF-LABEL-USE IN DER PALLIATIVMEDIZIN

Herausgeber

Dr. Constanze Rémi MSc und Prof. Dr. Claudia Bausewein PhD MSc
Kompetenzzentrum Palliativpharmazie mit Zentralstelle Off-Label-Use
Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin, LMU Klinikum München

In Kooperation mit der

Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin e. V.

2. überarbeitete Auflage

Das Ziel der palliativmedizinischen Betreuung ist die Verbesserung der Lebensqualität bei Patient*innen mit fortgeschrittenen Erkrankungen. Bei der Behandlung der körperlichen Symptome spielt die medikamentöse Therapie eine herausragende Rolle. Bis zu 50 % der zugelassenen Arzneimittel, die in der Palliativmedizin verschrieben werden, werden für nicht zugelassene Indikationen und/oder durch eine nicht zugelassene Art angewendet.

Off-Label-Use findet täglich im klinischen Alltag statt. Gleichzeitig sind viele Aspekte des Off-Label-Use nicht bekannt oder es bestehen Unsicherheiten, wann die Anwendung innerhalb der Zulassung (On-Label-Use) aufhört und wann Off-Label-Use beginnt. Außerdem sind mögliche (auch rechtliche) Konsequenzen von Off-Label-Use nicht immer bekannt.

Ziel dieser Broschüre ist es, über Chancen und Risiken von Off-Label-Use in der Palliativmedizin aufzuklären. Sie richtet sich vor allem an Fachpersonal, das an der Versorgung von erwachsenen Palliativpatient*innen beteiligt ist. Die Broschüre soll über den Off-Label-Use in der Palliativmedizin informieren und als Hilfestellung bei der Diskussion der Kostenübernahme in der ambulanten Versorgung dienen.

Die hier aufgeführten Formularvorschläge, z. B. für die Aufklärung oder Dokumentation des Off-Label-Use, stehen unter www.arzneimittel-palliativ.de zum Download zur Verfügung.

Unter Off-Label-Use versteht man die Anwendung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des in der Zulassung beantragten und der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden geprüften und genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen). [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM].

Allgemein werden unter „Off-Label-Use“ alle Abweichungen von der Zulassung des Arzneimittels verstanden, beispielsweise hinsichtlich Indikation, Applikationsweg (inkl. Zermörsern für die Sondengabe), Dosierungsintervall, Behandlungsdauer und Begleiterkrankungen.

Der Einsatz von nicht zulassungspflichtigen Arzneimitteln, z. B. Rezepturarzneimitteln, zählt nicht als Off-Label-Use, wird aber hinsichtlich der Fragen der Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) vergleichbar behandelt.

Begriffsbestimmung

Art der Anwendung	Erklärung
Compassionate Use	Kostenlose (= vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt) Versorgung der Behandelten mit Arzneimitteln, die noch nicht zugelassen sind (im Rahmen eines Härtefallprogrammes). Voraussetzung ist eine schwere oder lebensbedrohliche Erkrankung, die mit zugelassenen Arzneimitteln nicht ausreichend behandelt werden kann
Unlicensed use	Verwendung (noch) nicht zugelassener Arzneimittel
Off-Label-Use	Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der Zulassung
Individueller Heilversuch	Anwendung im Einzelfall; das Medikament ist entweder noch nicht zugelassen oder für ein anderes Einsatzgebiet zugelassen

Unabhängig vom Zulassungsstatus der angewendeten Arzneimittel gelten für jede Therapie die folgenden Punkte:

Patientenindividuelle Therapieentscheidung

Jede Behandlung muss abgestimmt sein auf die Symptomatik der behandelten Person, deren Wünsche und Vorstellungen, aber auch auf Faktoren wie Alter, Organfunktion und Komorbiditäten.

Überwachung der Therapie

Jede Therapie muss in angemessenen Zeitabständen regelmäßig evaluiert werden auf Wirksamkeit, Verträglichkeit, Indikation.

Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts

Neuen Erkenntnissen zu alten und neuen Therapien soll Beachtung geschenkt werden. Die Begründung „Das haben wir schon immer so gemacht“ ist für eine Therapieentscheidung unzureichend!

Die Entscheidung zur Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der Zulassung liegt in der Verantwortung des behandelnden ärztlichen Personals. Zulasten der GKV dürfen Arzneimittel außerhalb der Zulassung im ambulanten Bereich jedoch in der Regel nicht angewendet werden.

Das Bundessozialgericht hat allerdings Ausnahmen geschaffen, in welchen die Anwendung von Medikamenten im Off-Label-Use zur Leistungspflicht der GKV gehört. (s.a. „ambulanter Bereich“). Diese wurden durch die Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts und die gesetzlichen Regelungen in §§ 2 Abs 1a, 35c SGB V ergänzt, die von der Rechtsprechung eng ausgelegt werden. Eine Sonderrolle nimmt der Einsatz von Cannabis und Cannabinoiden in der Medizin ein; nach § 31 Abs 6 SGB V dürfen entsprechende Präparate ebenfalls zu Lasten der GKV verordnet werden, ohne dass es einer arzneimittelrechtlichen Zulassung bedarf.

Neben der Begrenzung der Leistungspflicht durch die fehlende Zulassung steht das Recht von Patient*innen, entsprechend dem Stand des medizinischen Wissens (§§ 2, 70, 72 SGB V), des medizinischen Fortschritts und unter Würdigung des Gedankens humaner Krankenbehandlung behandelt zu werden. Die Verweigerung einer gebotenen Off-Label-Behandlung bedeutet somit eine Verletzung der ärztlichen Pflichten. Hier die richtige Abwägung vorzunehmen, ist die Herausforderung.

Ambulanter Bereich

Eine Verordnung von Medikamenten im Off-Label-Use zu Lasten der GKV ist im ambulanten Bereich für bestimmte Fallgruppen möglich. Gesetzlich geregelt sind dabei die Fallgruppen des § 35c Abs. 1 SGB V (i. V. m. Arzneimittelrichtlinie Anlage VI – Off-Label-Use) sowie die auf dem sogenannten „Nikolaus“-Beschluss¹ des BVerfG beruhende Fallgruppe des § 2 Abs 1a SGB V. Darüber hinaus sind die speziellen in § 31 Abs 6 SGB V normierten Bedingungen für die Verordnung von Cannabis, die neben dem Gebrauch von cannabisbasierten Rezeptur Arzneimitteln auch den Off-Label-Use zugelassener Fertigarzneimittel auf Cannabis-Basis betreffen, beschrieben. Die Voraussetzungen dafür sind jeweils unterschiedlich.

Die auf Basis der Empfehlungen einer Expertengruppe nach § 35c Abs 1 SGB V vom G-BA formulierte Anlage VI (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) zur Arzneimittel-Richtlinie beschreibt auf derzeit 26 Positionen Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Palliativmedizinisch relevante Arzneimittel sind hier bislang nicht erwähnt.

In § 2 Abs 1a SGB V wird dagegen die Möglichkeit der Verordnung von zugelassenen Medikamenten im Off-Label-Use geregelt, aber auch von nicht zugelassenen und Rezeptur-arzneimitteln unter bestimmten Bedingungen.

¹ Das sog. Nikolausurteil des Bundesverfassungsgerichtes vom Nikolaustag 06.12.2005, Az.: 1 BvR 347/98 beschreibt für den Fall einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlich verlaufenden Erkrankung, für die eine Behandlung nach anerkanntem und medizinischem Standard nicht zur Verfügung steht, dass der Erkrankte von der Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung nicht ausgeschlossen werden darf, wenn „eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht“.

Vorausgesetzt wird, dass

1. eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung oder eine zumindest wertungsmäßig vergleichbare Erkrankung vorliegt;
2. keine Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen;
3. eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.

In der höchstrichterlichen Rechtsprechung wird für diesen letzten Punkt vorausgesetzt, dass aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann. Damit Letzteres angenommen werden kann, müssen Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. Davon kann ausgegangen werden, wenn (a) entweder die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind, wobei diese Ergebnisse eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen, oder (b) außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zulassen und auf Grund derer in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen im vorgenannten Sinne besteht.

Die Vorschrift des § 31 Abs 6 SGB V stellt zumindest hinsichtlich Cannabis und entsprechender Arzneimittel eine patientenfreundliche Weiterentwicklung der Voraussetzungen des § 2 Abs 1a SGB V dar, die einen Einsatz bereits ermöglicht, wenn der Einsatz zur Verfügung stehender Behandlungsalternativen

der behandelnden Ärzt*in nicht zumutbar erscheint; der Einsatz wird auch möglich, wenn nur eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Behandlung schwerer Symptome der Erkrankung besteht.

Wird die sichere Kostenübernahme durch die GKV angestrebt, sollten die versicherte Person oder deren behandelnde Leistungserbringer bei der Krankenkasse vorab einen Antrag auf Kostenübernahme stellen. § 31 Abs 6 SGB V erfordert die Genehmigung der ersten Verordnung von Cannabis und den entsprechenden Arzneimitteln, wobei die Antragstellung durch die/den verordnenden Kassenärzt*in erfolgt. Soll das Cannabis im Rahmen einer SAPV-Versorgung eingesetzt werden, muss die Krankenkasse innerhalb von 3 Tagen über den Genehmigungsantrag entscheiden.

Die Krankenkasse erteilt eine Kostenübernahmeerklärung, wenn Versicherte oder behandelnde Leistungserbringer dies beantragen und die Voraussetzungen unter den Punkten 1 bis 3 erfüllt und belegt sind. Der Antrag soll vorab gestellt werden, mit einer rückwirkenden Kostenübernahme kann nicht gerechnet werden. Eine Genehmigung von Arzneimitteln im Off-Label-Use zu beantragen steht nicht in Widerspruch zu § 29 BMV-Ä/ § 15 EKV-Ä, die den Grundsatz für den Normalfall normieren, nicht aber den besonderen Fall eines medizinisch-fachlich umstrittenen Off-Label-Uses (so Beschluss des BSG zu IVIG bei AIDS vom 31.05.2006, Az.: B 6 KA 53/05 B, Rd13). Mit der Kostenübernahmeerklärung wird die Abrechnungsmöglichkeit der Leistung festgestellt. Unabhängig von der Genehmigung der Kostenübernahme zeigt ein ärztlicherseits gestellter Kostenübernahmeantrag, dass die Behandlung für indiziert gehalten wird. In Bezug auf den Patient*innenanspruch gegenüber dem behandelnden ärztlichen Personal wird hiermit bei einer möglichen Haftungssituation eine Selbstbindung erzeugt. Gleiches gilt für Gesundheitsschäden,

welche durch die Therapieverzögerung infolge einer Antragstellung verursacht sind. Gegen eine ablehnende Entscheidung kann gerichtlich vorgegangen werden. Ggf. ist es sinnvoll und notwendig, vor dem Sozialgericht auch ein Eilverfahren anzustrengen.

Probleme im Alltag

In der alltäglichen Praxis hat die Fallgruppe des § 2 Abs 1a SGB V die größte Bedeutung. Hier wird von den Krankenkassen, aber auch in gerichtlichen Entscheidungen, eine Kostenübernahme durch die GKV zumeist ausgeschlossen, weil der Begriff der „lebensbedrohlichen Erkrankung“ eng ausgelegt wird. Es müsse eine akute Notstandslage bestehen, das wird aber kaum jemals angenommen. Wenn es ausnahmsweise angenommen wird, wie im Fall von onkologischen Patient*innen in weit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium, scheidet die Kostenübernahme oft an der Anforderung, dass die Arzneimittel auf den Verlauf der Erkrankung selbst und nicht lediglich auf die Symptome einwirken müssen; eine rein palliative Wirkung wird also nicht als ausreichend angesehen (vgl. BSG vom 13. 10.2010 B 6 KA 48/09 R).

In § 13 Abs 3a SGB V ist geregelt, wie lange die Krankenkasse höchstens Zeit hat, über einen Antrag auf Kostenübernahme zu entscheiden. Wenn sie, was regelmäßig geschieht, den medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) heranzieht, beträgt die Frist fünf Wochen nach Antragseingang. Wird diese Frist überschritten, gilt die Leistung als genehmigt. Außerdem vertreten in Eilverfahren um den Off-Label-Gebrauch von Medikamenten mittlerweile mehrere Sozialgerichte unter Berufung auf die Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts die Position, dass der Off-Label-Use im Zweifel zumindest vorläufig von der Krankenkasse getragen werden muss, wenn die Voraussetzungen für ein Eilverfahren vorliegen und die Behandelten auf die Medikamente

angewiesen sind, da die Folgen einer rechtswidrigen Nicht-Verordnung schwerer wiegen als die Folgen einer möglicherweise am Ende rechtswidrigen Verordnung (z. B. Landessozialgericht Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 24. November 2015 – L 1 KR 476/15 ER –).

Ein Antrag auf Kostenübernahme sollte folgende Punkte beinhalten:

- Name, Vorname und Versichertennummer der zu behandelnden Person;
- Angaben zum Arzneimittel (Handelsname mit Wirkstoff, Dosis, Diagnose, Therapiedauer);
- Angaben, ob es sich um eine schwerwiegende, lebensbedrohliche oder eine auf Dauer die Lebensqualität beeinträchtigende Erkrankung handelt;
- Angaben, ob (zugelassene) Therapiealternativen für das Behandlungsziel zur Verfügung stehen und ggf. warum diese nicht (mehr) zur Anwendung kommen können;
- Ärztliche bzw. wissenschaftliche Begründung für die Therapie inkl. Nutzen-Risiko-Einschätzung; ggf. Studien oder andere nachvollziehbare Referenzen wie Leitlinien beilegen bzw. darauf verweisen.
- In Zusammenhang mit Cannabis-Verordnungen ist konkret zu belegen, warum eine andere Behandlung für Patient*innen unzumutbar ist.

Einige Krankenkassen bieten fertige Formulare zur Beantragung der Kostenübernahme eines Off-Label-Use an.

In der Palliativmedizin kommen viele sehr kostengünstige Medikamente zur Anwendung. Hier kann von einem geringen Regressrisiko ausgegangen werden; es kann daher – außer in Fällen der § 2 Abs 1 a, 31 Abs 6 SGB V – angesichts des großen Aufwands ggf. auf einen Kostenübernahmeantrag verzichtet werden.

Stationärer Bereich

Hinsichtlich der Kosten gingen Rechtsprechung und Ärzt*innen lange Zeit davon aus, dass Arzneimittel im stationären Bereich außerhalb der Zulassung angewandt werden dürfen, wenn sich der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) nicht explizit dagegen ausgesprochen hat (Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI Teil B). Die neuere Rechtsprechung des Bundessozialgerichts sieht das anders und hat festgestellt: „Der Anspruch gesetzlich Krankenversicherter auf Arzneimittelversorgung richtet sich im Krankenhaus nach gleichen Maßstäben wie in der vertragsärztlichen Versorgung.“ (BSG Urteil vom 13.12.2016, B 1 KR 1/16 R).

Aufklärung der Behandelten & Dokumentation

Das informierte Einverständnis der zu behandelnden Person ist Voraussetzung für den Off-Label-Use. Umgekehrt ist es auch erforderlich, dass Ärzt*innen auf die Möglichkeit einer Behandlung mit Medikamenten im Off-Label-Use hinweisen, wenn es keine anderen, keine gleichwertigen oder keine anderen zumutbaren Behandlungsmöglichkeiten gibt.

Wie auch für jede andere Therapie hat das behandelnde ärztliche Personal beim Off-Label-Use die Pflicht, zu behandelnde Personen über die Therapie und darüber aufzuklären, dass es sich um einen Off-Label-Use handelt. Zudem müssen sie die Behandlung dokumentieren (BGB § 630e und f). Die Umsetzung besonderer Aufklärungs- und Informationspflichten (s. hierzu Janzen RW & Ludwig WD. 2012) erscheint in der Palliativmedizin eher schwierig. Grundsätzlich bedarf es der Aufklärung der Behandelten nicht, soweit diese ausnahmsweise aufgrund besonderer Umstände entbehrlich ist, insbesondere wenn die Maßnahme unaufschiebbar ist oder die behandelte Person auf die Aufklärung ausdrücklich verzichtet hat (BGB § 630e). Handelt es sich um einen anerkannten Off-Label-Use, z. B. Morphin bei Atemnot, kann darauf verwiesen werden,

dass diese Vorgehensweise trotz des Off-Label-Uses dem medizinischen Standard entspricht. Je weniger Daten einen Off-Label-Use stützen, also je experimenteller eine Therapie erscheint, desto mehr ist auf eine individuelle Aufklärung zu achten. Gerade in letzteren Fällen ist es zwingend, dass eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung in der Dokumentation erkennbar ist. Das gilt auch für Fälle des § 2 Abs 1a SGB V und des § 31 Abs 6 SGB V. Wenn eine Therapie beispielsweise nicht durch große Studien oder Empfehlungen in der S3-Leitlinie *Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung* belegt werden kann, das zu erwartende Risiko für die behandelte Person jedoch gering ist bzw. das Risiko der Belastung durch ein nicht adäquat anderweitig behandelbares Symptom höher ist, kann im individuellen Fall auf eine gesonderte Aufklärung verzichtet werden. Allerdings sollten auf keinen Fall Pauschalbewertungen stattfinden, z. B. „die s.c.-Gabe stellt immer eine gute Alternative dar“; die Beurteilung muss arzneistoffspezifisch und im individuellen Kontext erfolgen.

Bei der Aufklärung der behandelten Personen bzw. der sie vertretenden Bevollmächtigten sollte in leicht verständlicher Sprache über den Unterschied der Anwendung des Medikamentes im Off-Label-Use zu der herkömmlichen Anwendung nach Zulassung, z. B. laut Packungsbeilage, informiert werden. Hier gilt es, neben Risiken vor allem auch über die Vorteile der Therapie aufzuklären.

Die Aufklärung sollte folgende Punkte beinhalten:

- Grund für die Notwendigkeit einer Anwendung außerhalb der Zulassung
- Anwendung bei der aufzuklärenden Person (z. B. Indikation, Applikationsweg, etc.)
- Erwartete Wirkung
- Mögliche Nebenwirkungen



Fertige Aufklärungsformulare sind im Handel erhältlich oder stehen unter www.arzneimittel-palliativ.de zum Download zur Verfügung. Es ist aber darauf zu achten, dass die Aufklärung stets mündlich erfolgen muss. Gehörlose Patient*innen sind mit Hilfe von Gebärdensprachdolmetscher*innen aufzuklären. Die Kosten des Einsatzes eines Gebärdensprachdolmetschers sowohl in der ambulanten als auch in der stationären Versorgung trägt die Krankenkasse (§ 17 Abs 2 SGB 1).

Haftung

Für den Off-Label-Use gibt es keine speziellen Haftungsanforderungen. In jedem Fall muss der Off-Label-Use medizinisch gut begründet sein. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung muss stattfinden.

Es besteht, wie für jede andere medizinische Behandlung, eine allgemeine Aufklärungs- und Dokumentationspflicht. Bei ungenügender Aufklärung und Dokumentation kann beim Off-Label-Use das Haftungsrisiko des Pharmazeutischen Unternehmers auf den/die Ärzt*in übergehen.

Off-Label-Use birgt Risiken auf verschiedenen Ebenen. Neben den **Kosten** und **haftungsrechtlichen** Aspekten muss vor allem die Arzneimittelsicherheit berücksichtigt werden. Bevor ein Arzneimittel zugelassen wird, müssen hohe Anforderungen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit erfüllt werden. Durch die zulassungsüberschreitende Arzneimittelanwendung besteht also eine nur eingeschränkt abschätzbare **Gefährdung der behandelten Person** durch ein nicht oder nur unzureichend geprüfetes Arzneimittel.

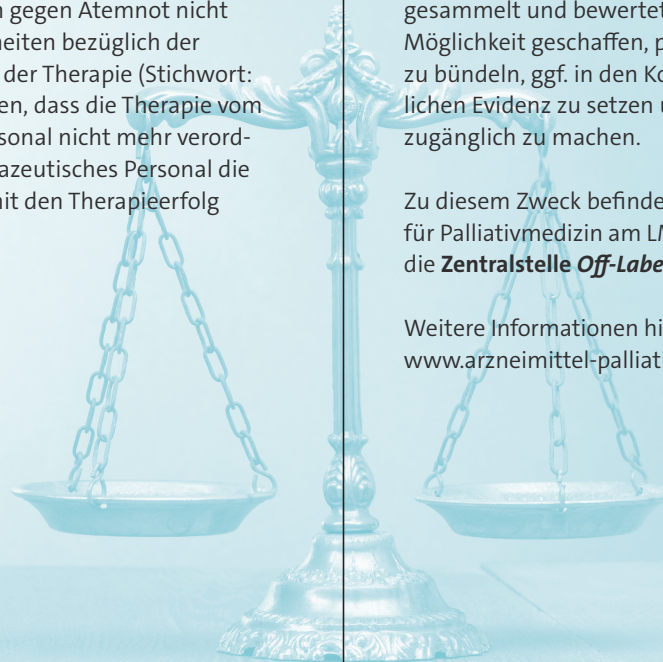
Hinzu kommt das Risiko einer Störung der Therapie durch **unzureichende Kommunikation** mit anderen, an der Versorgung beteiligten Personen. So ist beispielsweise die mögliche Anwendung von Opioiden gegen Atemnot nicht flächendeckend bekannt. Unsicherheiten bezüglich der Zweckmäßigkeit und der Sicherheit der Therapie (Stichwort: Atemdepression) können dazu führen, dass die Therapie vom weiterbehandelnden ärztlichen Personal nicht mehr verordnet wird oder ärztliches und pharmazeutisches Personal die Behandelten verunsichern und damit den Therapieerfolg gefährden können.

Off-Label-Use birgt natürlich nicht nur ein potentielles Risiko für die Behandelten, sondern bietet auch die Chance einer Behandlungsoption für Patient*innen, dadurch bedingt einen **Erkenntnisgewinn** und damit verbunden auch einen **Kompetenzzuwachs**. Hierfür muss der Off-Label-Use allerdings bewusst stattfinden, Wirksamkeit und Nebenwirkungen sollten dokumentiert werden. Ein entsprechender Dokumentationsbogen ist unter www.arzneimittel-palliativ.de zu finden (s. a. Seite 10). Idealerweise werden diese Erfahrungen in strukturierter Form veröffentlicht, beispielsweise in Form eines Fallberichtes oder einer Fallserie.

Gleichzeitig sollten sie jedoch auch an zentraler Stelle gesammelt und bewertet werden. Auf diese Weise wird die Möglichkeit geschaffen, positive und negative **Erfahrungen** zu bündeln, ggf. in den Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz zu setzen und einem breiteren Fachpublikum zugänglich zu machen.

Zu diesem Zweck befindet sich an der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin am LMU Klinikum München derzeit die **Zentralstelle Off-Label-Use** im Aufbau.

Weitere Informationen hierüber sind unter www.arzneimittel-palliativ.de zu finden.



Der Schwerpunkt der medikamentösen Therapie und damit auch des Off-Label-Uses in der Palliativmedizin liegt im Bereich der Symptomkontrolle. Im Gegensatz zu anderen medizinischen Fachdisziplinen geht es nicht primär um kurative oder krankheitsmodifizierende Behandlungsansätze, sondern um die Linderung belastender Symptome.

Jede palliativmedizinische Einrichtung sollte über eine lokale Standardanweisung zum Off-Label-Use verfügen.

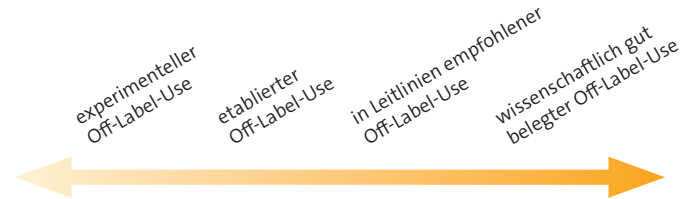
Beispiele Off-Label-Use

Arzneistoff	Off-Label Use	Begründung
Morphin	Atemnot	Zulassung nur für die Behandlung von Schmerzen
Midazolam	Subkutane oder intranasale Applikation	Zulassung nur für die intravenöse und rektale Anwendung
Metamizol	Dauerinfusion, Mischinfusion	Zugelassen zur Injektion (i.v., i.m.), getrennt von anderen Medikamenten
Metoclopramid	Anwendung von 40mg/d über 14 Tage	Zugelassene maximale Dosierung 30mg/d über max. fünf Tage

Identifikation Off-Label-Use

Der zugelassene Anwendungsbereich eines Arzneimittels ist in der jeweiligen Fachinformation (z. B. unter www.fachinfo.de oder den Internetseiten der Hersteller) angegeben. Informationen zum Leistungskatalog der Krankenversicherungen, Behandlungsausschlüssen oder verordnungsfähigen Arzneimitteln im Off-Label-Use können zudem auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) inkl. der Arzneimittel-Richtlinie (<https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/3/>) gefunden werden.

Voraussetzungen für den Off-Label-Use



Voraussetzung für einen Off-Label-Use sollte immer sein, dass zugelassene Alternativen ausgeschöpft sind oder gut begründbar nicht angewendet werden, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Kontraindikationen. Es sollte aufgrund der Datenlage eine begründete Aussicht auf einen Therapieerfolg bestehen. Das Risiko für Komplikationen der Therapie sollte gering bzw. der Situation angemessen sein. Mit zu berücksichtigen ist, ob es sich um einen Off-Label-Use handelt, der wissenschaftlich gut belegbar oder rein experimentell ist.

Folgende Voraussetzungen sollten erfüllt sein:

- Indikations-Stellung** Off-Label-Use kann nur die Folge der vom behandelnden ärztlichen Personal gestellten medizinischen Indikation sein, der Wunsch des Patient*innen ist demgegenüber von untergeordneter Bedeutung
- Therapie-Auswahl** Kenntnisse zu verfügbaren und zugelassenen Therapieoptionen müssen vorhanden sein; diese müssen als nicht indiziert bewertet oder bereits ausgeschöpft worden sein. Off-Label-Use ist keine Antwort auf „Unwissen“.
- Individuelle Entscheidung** Die Entscheidung für oder gegen einen Off-Label-Use kann nur im aktuellen und individuellen Kontext der zu behandelnden Person getroffen werden und unterscheidet sich somit NICHT von der Anwendung zugelassener Arzneimittel!

Indikationsstellung

Nur das behandelnde ärztliche Personal kann die Indikation für eine Therapie stellen. Dem Wunsch von Behandelten oder Angehörigen nach bestimmten Behandlungen sollte zwar Gehör geschenkt werden, die Bewertung der Zweckmäßigkeit und Notwendigkeit obliegt jedoch dem behandelnden ärztlichen Personal.

Therapieauswahl

Die Auswahl der Therapie erfordert die Kenntnis der verfügbaren (medikamentösen) Therapieoptionen. Bevorzugt anzuwenden sind grundsätzlich zugelassene Arzneimittel.

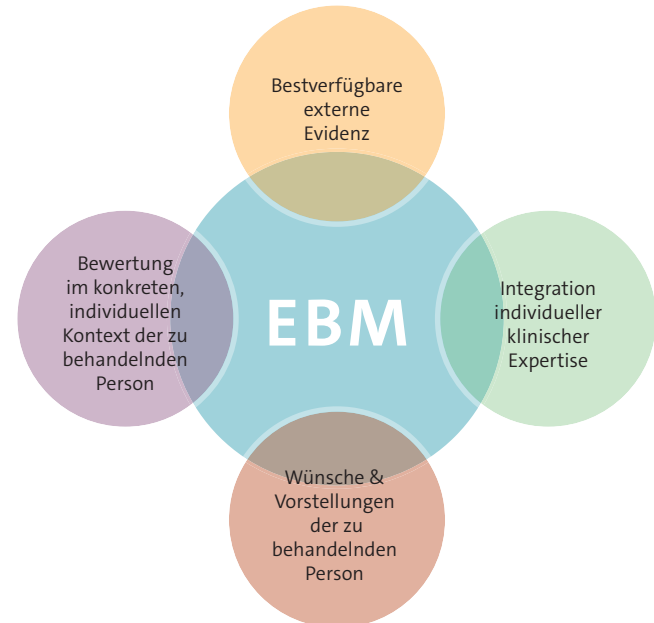
Der Off-Label-Use ist nur gerechtfertigt, wenn

1. zugelassene Behandlungsoptionen bei noch unzureichender Symptomkontrolle ausgeschöpft sind oder
2. diese aufgrund von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, oder sonstigen, die Therapie gefährdenden Aspekten nicht in Frage kommen oder
3. das außerhalb der Zulassung einzusetzende Medikament die (wissenschaftlich) belegbar bessere Therapieoption darstellt und
4. die begründbare Aussicht auf den gewünschten Therapieeffekt besteht.

Individuelle Entscheidung

Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie kann nur im aktuellen und individuellen Kontext der zu behandelnden Person getroffen werden. Ein Off-Label-Use, der für eine Patient*in heute noch nicht indiziert ist, kann morgen für dieselbe Person bereits die Therapie der Wahl darstellen. Berücksichtigt werden sollten hier beispielweise die aktuelle Erkrankungssituation, das Ansprechen auf und die Verträglichkeit von bisherigen Therapien, Komorbiditäten, Organfunktion, Alter und Belastung durch die Behandlung.

Die Entscheidung für einen Off-Label-Use sollte gemäß den anerkannten Empfehlungen zur evidenz-basierten Medizin (EBM) stattfinden und folgende Aspekte berücksichtigen:



Insbesondere bei einem möglichen Off-Label-Use mit wenig bis keiner zugrundeliegenden wissenschaftlichen Evidenz sollten folgende Schritte eingehalten werden:

1. Identifikation betroffener (=Off-Label-Use) Arzneimittel/-therapien
2. Ausschöpfung von Alternativen
3. Berücksichtigung des aktuellen medizinischen Standards
4. Aufklärung der zu behandelnden Person
5. (Wissenschaftlich) plausibler Therapieversuch nach allgemeiner und individueller Nutzen-Risiko-Abwägung
6. Dokumentation
7. Kommunikation
8. Publikation

Eine Unterstützung im Umgang mit Off-Label-Use in der klinischen Praxis bietet ein standardisierter Dokumentationsbogen, der diese Schritte beispielsweise wie in der rechts dargestellten Grafik abfragen kann.

Eine solche Dokumentation kann zudem genutzt werden, um Erfahrungen mit Off-Label-Use systematisch zu erfassen und hierdurch auch zu einem späteren Zeitpunkt wieder nachvollziehbar und nutzbar zu machen. Auch die Zentralstelle Off-Label-Use stellt einen solchen Dokumentationsbogen zur Verfügung. Idealerweise werden dokumentierte Erfahrungen an die Zentralstelle Off-Label-Use übermittelt, um diese so an zentraler Stelle zu sammeln und auch für andere klinisch Tätige nutzbar zu machen. Bei Bedarf kann die Zentralstelle auch bei der Erstellung anwendungsspezifischer Dokumentationsbögen unterstützen (Kontakt über info@arzneimittel-palliativ.de).



Arzneimittel- bezogene Informationen

- Wirkstoff und Fertigarzneimittel im Off-Label-Use
- Off-Label-Indikation
- Bisherige Therapieversuche (Wirkstoff bzw. Grund, warum diese nicht/nicht mehr zum Einsatz kommen)

Patienten- bezogene Daten

- Grunderkrankung der behandelten Person
- Alter und Geschlecht der behandelten Person
- Aktuelle Medikation (möglichst vollständig)
- Aktuelle Symptomlast

Therapie- überwachung

- Welches Therapieziel soll mit der Behandlung erreicht werden?
- Wie kann dies überwacht werden?
- Welche Nebenwirkungen sind potentiell zu erwarten?
- In welchen Zeitabständen kann die Therapieüberwachung (Wirkung/Nebenwirkungen) erfolgen?
- Durch wen?

Aufklärung

Aufklärung von behandelter Person bzw. vertretenden Bevollmächtigten

Therapie- effekt

- Wurde das Therapieziel erreicht?
(Angabe Effektstärke 0=keine Wirkung bis 10 = Therapieziel vollkommen erreicht)
- Wurden Blutspiegel bestimmt? Konzentration inkl. Abnahmezeitpunkt (Zeit letzte Gabe bis Abnahme)
- In welchem Zeitraum war der Effekt zu beobachten?
- Welche Nebenwirkungen (positiv und negativ) traten auf?
- Wird die Therapie weitergeführt?
- Wenn nein: warum nicht?

Off-Label-Use begleitet ganz selbstverständlich den klinischen Alltag bei der Versorgung von Palliativpatient*innen. Gerade im Bereich der Palliativmedizin muss die Arzneimittelsicherheit besondere Berücksichtigung finden, da vulnerable Personen behandelt werden. Diese haben vor allem im spezialisierten Versorgungsbereich häufig ein komplexes Krankheits- und Symptomeschehen, das von körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen Belastungen unterschiedlichen Ausmaßes geprägt ist. Auch wenn hier die Anwendung von Medikamenten sicherlich vielfach noch den einfachsten Ansatzpunkt darstellt, muss berücksichtigt werden, dass oftmals keine oder nur wenig wissenschaftliche Evidenz zur Stützung einiger palliativmedizinischer Behandlungsstrategien vorliegt. Die vermeintlich bestmögliche Therapie für die zu behandelnde Person darf nicht zum unstrukturierten Behandlungsversuch werden, der die behandelte Person unnötig gefährdet und nicht zu einem Erkenntnisgewinn führt.

Diese Broschüre ist Teil eines Projektes zum bewussteren Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin.

Dieses Projekt soll

- das Bewusstsein für Off-Label-Use beim Fachpublikum schärfen;
- Daten zum Off-Label-Use an zentraler Stelle erfassen, bewerten und dem Fachpublikum wieder zur Verfügung stellen;
- ein Umdenken bei Krankenversicherungen und Behörden anregen, das die wichtigen Therapieziele „Symptomkontrolle“ und „Lebensqualität“ in den Fokus rückt;
- ein Forum zum Austausch für Professionelle schaffen.

Hierdurch soll letztendlich die Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin sicherer und verlässlicher gestaltet werden.

www.g-ba.de

Gemeinsamer Bundesausschuss. Informationen u.a. zum Leistungskatalog der Krankenkassen, Arzneimittelrichtlinie

www.bfarm.de

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Informationen zur Arzneimittelzulassung und Expertengruppen Off-Label-Use

www.fachinfo.de

Fachinformationen für viele in Deutschland verfügbare Fertigarzneimittel. Anmeldung mit DocCheck Passwort.

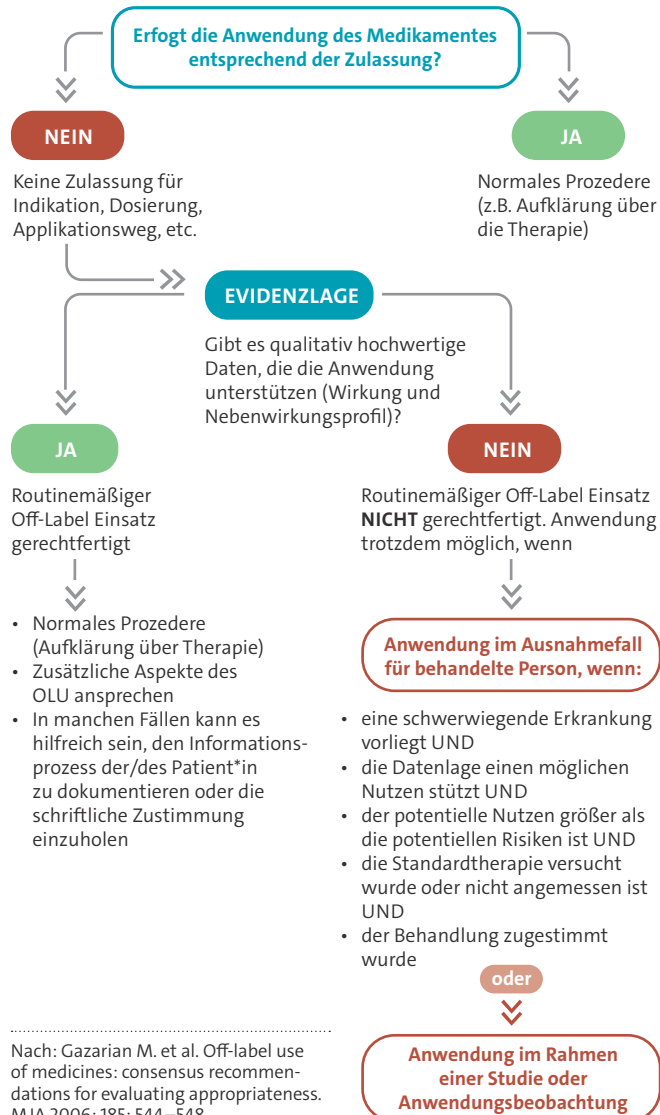
Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.0 – August 2019, AWMF-Registernummer: 128/001-OL, z. B. über www.awmf.org. Evidenzbasierte und expertenkonsentierete Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. Off-Label-Use gesondert gekennzeichnet.

Rémi, C., Bausewein C., Twycross R., Wilcock R. Howard P. (eds.) 2018. **Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin**, Urban & Fischer, München. Speziell gekennzeichneten Angaben zu Anwendungsgebieten außerhalb der Zulassung.

Janzen RW & Ludwig WD. 2012. **Off-Label-Therapie: aktuelle Probleme aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**. Z. Rheumatol.; 71:108-10

Tolmein O. (2019) **Medizinische Versorgung mit Cannabis – die Rechtslage klärt sich**. Der Schmerz; 33(5):443-448

Weitere Informationen sind auf www.arzneimittel-palliativ.de zu finden.



Nach: Gazarian M. et al. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. MJA 2006; 185: 544–548

AN DER ERSTELLUNG DIESER BROSCHÜRE WAREN BETEILIGT

- Dr. rer. biol. hum. Constanze Rémi MSc, München
- Prof. Dr. med. Claudia Bausewein PhD MSc, München
- PD Dr. med. Christopher Böhlke, Freiburg
- Prof. Dr. med. Bernd Alt-Epping, Göttingen
- Prof. Dr. med. Steffen Eychmüller, Bern
- Dr. med. Beatrix Gerhard, München
- Dr. med. Christina Gerlach MSc, Mainz
- Katja Goudinoudis MAS, Taufkirchen
- Dr. med. Ulrich Grabenhorst, Viersen
- Dr. rer. biol. hum. Farina Hodiament, München
- Dr. med. Helmut Hofmann-Menzel, Bonn (Aktionsbündnis Patientensicherheit)
- Dr. med. Carsten Klein, Erlangen
- Alina Hermann, München
- Ass. Prof. PD Dr. med. univ. et scient. med. Eva Masel, MSc, Wien
- Andreas Müller, Dresden
- Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin (AkdÄ)
- Susanne Preuß, Lübeck
- Achim Rieger, Berlin
- Prof. Dr. med. Roman Rolke, Aachen
- Dr. jur. Oliver Tolmein, Hamburg
- Dr. med. Susanne Vogel, Neumarkt
- Claudia Wegener, Baunatal

München, Februar 2020
2. überarbeitete Auflage

Diese Broschüre wurde auf Basis der Ergebnisse der beiden Dr. Werner-Jackstädt-Expertenworkshops Off-Label-Use in der Palliativmedizin erstellt, die am 7. und 8. Januar 2016 bzw. am 7. und 8. Januar 2019 in der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin, LMU Klinikum München, stattgefunden haben.